

**FACULTE DE MEDECINE
NECKER ENFANTS MALADES
UNIVERSITE PARIS V**

ANNEE 1971

THESE

N^o

32

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Catherine-Laure ZERBINO

Née le 31 juillet 1944 à BESANCON (Doubs)

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

A PROPOS DE DEUX CAS DE

MOLE INVASIVE

Président : M. Jean De BRUX, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

**FACULTE DE MEDECINE
NECKER ENFANTS MALADES
UNIVERSITE PARIS V**

ANNEE 1971

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Catherine-Laure ZERBINO

Née le 31 juillet 1944 à BESANCON (Doubs)

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

A PROPOS DE DEUX CAS DE

MOLE INVASIVE

Président : M. Jean De BRUX, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



A mes Parents.

En témoignage de mon affection et de ma
reconnaissance.

A toute ma Famille.

A René GUERRA et à sa Famille.

A mes Amis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur J. de BRUX.

Qui nous a fait l'honneur de présider cette
thèse.

Qu'il veuille bien accepter l'expression de
notre reconnaissance pour l'aide qu'il nous a
accordée à l'occasion de ce travail.

A Monsieur le Docteur M. ROBEY.

Qui nous a fait l'honneur de nous confier ce travail.

Qu'il reçoive ici l'expression de notre gratitude pour les conseils qu'il nous a prodigués tout au long de la rédaction de ce travail.

A Monsieur le Professeur Agrégé J.P. SOULIE.

Qu'il sache que nous lui sommes très reconnaissante de nous avoir fait profiter de son expérience de chercheur et d'avoir bien voulu revoir plus particulièrement le chapitre III de ce travail.

A Monsieur J. CHEVREAU et

A Monsieur J. POIRIER.

Professeurs d'Histologie-Embryologie à la Faculté de
Médecine de Paris (Créteil).

Vous nous avez accueillie avec bienveillance
au sein de votre service.

Vous nous avez fait bénéficier de votre
expérience scientifique.

Veillez trouver ici l'expression de notre
profonde gratitude.

A tous nos Maîtres des Hôpitaux.

A notre Jury de thèse.

I N T R O D U C T I O N

On groupe sous le nom de maladie trophoblastique des dégénérescences dont le caractère commun est de se produire à partir du tissu placentaire et dont la gravité est fort variable.

La môle invasive a été décrite comme entité particulière en 1907 par SCHMAUCH, puis en 1910 par EWING qui la distinguait nettement du chorio-carcinome et l'appelait à tort chorio-adénome destruens.

Actuellement, on distingue généralement trois degrés qui sont, par ordre de gravité croissante, d'abord la môle hydatiforme, ensuite la môle invasive ou disséquante ou destructrice ou chorio-adénome destruens et enfin le chorio-carcinome ou chorio-épithéliome.

Nous avons recueilli deux observations de môle invasive dans le Service du Docteur ROBEY. Il nous a paru intéressant à cette occasion d'étudier :

- 1 - L'anatomo-pathologie de la môle invasive ;
- 2 - les difficultés du diagnostic clinique ;
- 3 - les explorations immunologiques récentes réalisées dans la maladie trophoblastique ;
- 4 - le schéma thérapeutique et de rapporter :
- 5 - les deux observations de môle invasive avec les commentaires qu'elles suscitent.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Ici seront successivement envisagées la place de la môle invasive par rapport aux dégénérescences trophoblastiques puis l'anatomie macroscopique, microscopique et ultrastructurale de la môle invasive et enfin l'histo-chimie du tissu trophoblastique bénin et malin.

I - LES DIVERSES CLASSIFICATIONS DES MOLES

L'exposé des essais de classification des môles hydatiformes trouve place dans ce travail car le diagnostic de môle hydatiforme est le début pour le médecin d'une surveillance attentive et pour la malade l'entrée dans la maladie trophoblastique.

Ces classifications ont été proposées pour essayer d'établir une correspondance entre les images microscopiques obtenues à partir de produits soit de curetage soit évacués et le pronostic de la maladie et par là même dicter une conduite thérapeutique.

En 1947 HERTIG et SHELDON ont établi une classification en étudiant les tissus provenant du curetage et des pièces opératoires de deux cents môles et en insistant surtout sur le degré d'hyperplasie du trophoblaste.

Cette classification comprend six groupes :

- 1 - Môle bénigne = hyperplasie du trophoblaste nulle ou légère.
- 2 - Môle probablement bénigne = hyperplasie légère à modérée.
- 3 - Môle bénigne possible = hyperplasie avec anaplasie légère.
- 4 - Môle maligne possible = anaplasie modérée avec hyperplasie.

5 - Môle probablement maligne = anaplasie marquée avec hyperplasie.

6 - Môle maligne = croissance exubérante du trophoblaste (activité mitotique variable avec anaplasie marquée accompagnée souvent d'invasion du myomètre.

Cependant cette classification est faite de trop de finesses histologiques et les groupes sont non seulement trop nombreux mais aussi trop proches les uns des autres.

En 1956 HERTIG et MANZELL, considérant ces défauts, ont simplifié cette classification originale et l'ont réduite à trois groupes :

- 1 - Môle apparemment bénigne (ancien groupe 1).
- 2 - Môle partiellement maligne (anciens groupes 2, 3 et 4).
- 3 - Môle apparemment maligne (anciens groupes 5 et 6).

Actuellement, reprenant cette classification en 3 groupes de BRUX J. (1970) distingue :

- 1 - Môle avec hyperplasie apparemment bénigne, risque de transformation en chorio-carcinome égal à 1 %
- 2 - Môle avec hyperplasie modérée à potentiel égal à 5 %
- 3 - Môle avec hyperplasie marquée à potentiel de malignité égal à 10 %

Pour être complet, nous dirons que NOVAK en 1954 dans une étude portant sur 120 môles n'a pas réussi à établir dans le tissu molaire des critères morphologiques, lui permettant d'indiquer, à coup sûr, une évolution clinique bénigne ou maligne.

Au total, il est évident que ces critères histologiques ne peuvent être considérés comme précis et de plus, la môle invasive et le chorio-carcinome se développant dans le muscle utérin, leurs fragments peuvent ne pas être rencontrés dans les produits de curetage. Ajoutons que, souvent, ils sont à l'état de débris nécrosés dont il est impossible de préciser le caractère histocytologique.

Cependant, de BRUX J. souligne que "ces cadres permettent au pathologiste de donner au clinicien une approximation du risque de transformation maligne qui, grâce à d'autres moyens tels le dosage de l'hormone chorionique, approche le diagnostic".

2 - LA MÔLE INVASIVE PAR RAPPORT A LA MOLE HYDATIFORME ET AU CHORIO-CARCINOME

Les trois entités qui composent la maladie trophoblastique : môle hydatiforme, môle invasive et chorio-carcinome ne peuvent être définies pleinement et exactement qu'après leur étude au microscope car cliniquement, nous le verrons, leurs signes sont identiques.

La môle hydatiforme correspond à des villosités de grosseur, volumineuses, oedémateuses, avasculaires et s'accompagnant d'une prolifération variable des cellules de Langhans et des cellules syncytiales.

La môle destructrice ou **invasive** est une môle dont le trophoblaste possède un potentiel d'invasion du myomètre et des structures voisines avec parfois des métastases.

Le chorio-carcinome est une tumeur constituée exclusivement d'une prolifération étendue de cellules trophoblastiques sans villosités. Sa caractéristique essentielle réside dans la diffusion des métastases éloignées.

A - Môle hydatiforme et môle invasive

La môle hydatiforme précède ou est contemporaine de la môle disséquante. Pourquoi la villosité molaire continue-t-elle à croître et envahit-elle le muscle dans certains cas ? Le mécanisme exact semble inconnu, cependant on peut souligner avec HERTIG que les villosités molaires pénètrent dans les veines du myomètre tout en continuant à croître ce qui provoque bientôt une thrombose vasculaire et un infarctus des tissus avoisinants ; si bien que lorsque l'on observe un fragment de myomètre ainsi envahi on retrouve le plus souvent un cratère, quelquefois plusieurs, composés de villosités avec un trophoblaste exubérant, de muscle nécrosé et de caillots sanguins. Dans tous les cas la villosité doit être recherchée avec soin car elle représente le seul critère différentiel d'avec le chorio-carcinome.

Ainsi la môle invasive peut être considérée comme une modalité évolutive de la môle hydatiforme aussi bien à cause de sa structure histologique : présence de villosités dégénérées mais invasives ; que de son histoire clinique.

Si tout les auteurs semblent en accord sur ce point, il existe de nombreuses divergences sur les rapports de la môle invasive et du chorio-carcinome.

B - Môle invasive et chorio-carcinome

La môle invasive a été décrite comme entité particulière en 1907 par SCHMAUCH, puis en 1910 par EWING, qui la distingue nettement du chorio-carcinome, l'appelle "chorio-adénome destruens" et lui attribue une malignité très atténuée. En 1947 HERTIG et SHELDON confirment la fréquente bénignité de cette lésion ; cette idée est reprise en 1956 par HERTIG et MANZELL, qui cependant décrivent des cas où des métastases étaient cliniquement évidentes.

Cette idée de bénignité a longtemps dominé les esprits, bien qu'elle fut quelquefois controversée : par exemple en 1930, NOVAK et KOFF ont démontré que cette lésion "métastase, infiltre et tue comme le ci-nommé chorio-épithéliome, bien qu'à un degré inférieur". Dans leur opinion c'est un type de chorio-épithéliome. Au fil des années cette opinion a gagné de nombreux partisans dans le monde et récemment TOW SH. a fait sienne cette idée en rapportant en 1966 l'expérience acquise par lui à Singapour. Il a étudié 550 cas de môles hydatiformes, de môles invasives et de chorio-carcinomes, et il en a conclu que la môle invasive est en fait un stade précoce du chorio-carcinome. Si l'examen de l'utérus après une grossesse molaire est fait précocement, il y a présence de villosités et de trophoblaste dans le myomètre et il s'agit d'une môle invasive ; si l'examen est fait dans un intervalle supérieur à 15 semaines, il n'y a plus aucune villosité et il s'agit d'un chorio-carcinome. Dans ce cadre l'auteur propose une nouvelle classification et une nouvelle appellation :

A la place de chorio-adénome "chorio-carcinome villex".

A la place de chorio-carcinome "chorio-carcinome avilleux".

Cependant cette idée n'est pas admise par tous les auteurs et HERTIG en 1968 estime que la môle invasive ne se transforme que rarement en chorio-carcinome et il cite un seul cas rencontré dans toute son expérience. Cependant, si il note que la transformation de la môle invasive en chorio-carcinome

est rare, il ne nie pas des métastases pulmonaires, vaginales et même cérébrales de cette môle invasive. Il estime aussi que le trophoblaste de la môle invasive possède un pouvoir particulier d'invasion identique à celui du chorio-carcinome puisque apparaissent des perforations de la paroi utérine, mais sa pénétration demeure le plus souvent localisée et limitée. Au total, si les avis sont partagés et si les mécanismes d'invasion et de développement du trophoblaste en partie inconnus, il faut souligner que dans la pratique courante, après un avortement molaire, si il persiste des signes cliniques et biologiques signant la persistance de trophoblaste chez la femme, il faudra agir rapidement en redoutant toujours un chorio-carcinome en premier lieu, car même avec les traitements actuels, que nous verrons, son pronostic n'est pas toujours satisfaisant.

3 - ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE LA MOLE INVASIVE

1 - Fréquence :

La fréquence est diversement appréciée selon le pays où les observations sont faites. On rencontre de nombreux cas dans les pays du Sud-Est asiatique, non seulement de môle invasive, mais aussi de môle hydatiforme et de chorio-carcinome.

La môle invasive est relativement fréquente même en Europe et en Amérique par rapport aux autres entités de la maladie trophoblastique ; le passage de la forme non invasive de môle hydatiforme à la forme invasive se verrait dans 7,6 % des cas selon BREWER et GERBIE (1967). Pour HERTIG, sur deux cents cas étudiés, 16 % des cas étaient des môles invasives.

2 - Etude macroscopique.

A l'examen macroscopique, soit l'utérus est augmenté de volume globalement, soit il présente une tuméfaction régulière de l'une de ses parois. La séreuse peut être lisse ou perforée.

A la coupe le myomètre contient un ou plusieurs foyers hémorragiques irréguliers et à ces endroits le muscle utérin est dissocié par des masses friables et rouges très foncées. Souvent en plein tissu hémorragique on retrouve

quelques formations vésiculaires arrondies, qui sont facilement identifiées comme des villosités môleaires.

Si la lésion a involué on ne retrouve plus que des caillots plus ou moins organisés dans ces foyers.

3 - Etude microscopique

Cette étude doit montrer, et cela est essentiel pour le diagnostic, la présence de villosités intra-myométriales (voir photo n° 1). Le stroma de ces villosités, comme celui de la môle hydatiforme, est très lâche, oedémateux et avasculaire, mais le trophoblaste prolifère beaucoup plus activement, se différencie souvent et ressemble quelque peu à celui du stade pré-villaire de l'oeuf normal.

Ces villosités pénétrantes provoquent des hémorragies marquées et une réaction cellulaire intense de la part du myomètre du même type que celle rencontrée au site d'insertion placentaire au cours d'une gestation normale. Les cellules rencontrées au niveau de cette réaction sont principalement des cellules géantes multinucléées provenant de cellules myométriales remaniées, des cellules déciduales et des cellules trophoblastiques s'infiltrant entre les faisceaux musculaires. De plus, au voisinage de cette réaction dans la lumière des vaisseaux on rencontre des cellules, dont certains auteurs pensent qu'il s'agit d'une hyperplasie des cellules endothéliales (AUGER 1955), tandis que d'autres estiment que ce sont des cellules trophoblastiques ayant embolisé dans la lumière vasculaire et qui se sont collées à la paroi. D'ailleurs, très souvent au voisinage de la lésion, les veines du myomètre contiennent de petites villosités môleaires (voir photo n° 2).

4 - Etude ultrastructurale

WYNN et ses collaborateurs, en décembre 1967, ont étudié longuement la structure au microscope électronique de l'endomètre et du trophoblaste (cytotrophoblaste et syncytio-trophoblaste) prélevés chez une femme de 47 ans atteinte de môle invasive. Ils décrivent et distinguent :

1 - Les cellules cytotrophoblastiques qui leur apparaissent peu différenciées avec des organites (réticulum endoplasmique granulaire, mitochondries et ribosomes) clairsemés et de gros noyaux réguliers et ronds.

2 - L'axe de la villosité qui est typiquement avasculaire avec peu d'éléments cellulaires mais du collagène en abondance.

3 - Le syncytiotrophoblaste qui forme une masse multinucléée avec des membranes plasmiques complexes et de nombreuses micro-villosités associées avec des vésicules de pynocytose. Les mitochondries sont nombreuses et l'ensemble est très bien différencié.

4 - Les cellules "intermédiaires" qui ont des caractéristiques nucléaires et cytoplasmiques, qui les rangent entre les cellules de Langhans pauvrement différenciées et celles syncitiales pleinement différenciées. Dans ces cellules les organites sont identiques à ceux que l'on trouve dans les cellules syncitiales matures. On y trouve de plus de nombreux organites ovoïdes modérément osmiophiles, qui ressemblent, soit à des mitochondries dégénérées, soit à des lysosomes.

5 - Les cellules déciduales entourant ces éléments contiennent un noyau petit, des mitochondries serrées et grêles et peu d'organites intra-cytoplasmiques ; elles sont moins bien différenciées que dans un placenta normal.

Pour l'auteur cette perte de la différenciation montre une diminution de la réaction de la déciduale en contact avec le trophoblaste, et par conséquent, un pouvoir invasif de celui-ci plus important.

De plus l'auteur souligne que la nécrose et le dépôt de fibrine observés autour du trophoblaste au cours de la placentation normale sont diminués, ce qui permet aussi de penser qu'il y a une diminution de la réponse des tissus avoisinants à l'invasion trophoblastique.

Soulignons, que ce dépôt de fibrine est considéré par KIRBY et ses collaborateurs comme une barrière antigénique, qui peut permettre la rétention de la greffe placentaire au-delà de la période usuelle de rejet. Nous parlerons de ces phénomènes dans un des chapitres suivants.

6 - Les cellules épithéliales de l'endomètre présentent un phénomène décrit par ARIAS-STELLA ; ces cellules sont hautement différenciées, avec de nombreux organites intra-cytoplasmiques agencés d'une manière encore plus complexe que ceux des cellules normales de l'endomètre.

Au total, cette étude est uniquement descriptive, mais peut-être trouvera-t-on dans l'avenir le moyen d'établir une corrélation plus étroite entre les structures observées et le mécanisme intime de formation de ces tumeurs placentaires.

5 - Etude histochimique

De nombreuses études histochimiques ont été faites sur le trophoblaste normal et molaire bénin, invasif et malin en particulier par BUR et ses collaborateurs, tout cela dans le but de déterminer s'il existe des différences significatives entre ces différentes entités.

BUR a étudié les cas de 20 malades, en les suivant pendant dix ans. Cette étude ne releva pas de différences essentielles de distribution dans les différents tissus trophoblastiques des phosphatases, estérases, du glycogène, des glycoprotéines et des ions ferreux.

Cependant, l'auteur a remarqué, que si la phosphatase alcaline se distribue régulièrement le long de la bordure en brosse du trophoblaste normal et molaire bénin, elle se concentre en plaques dans le trophoblaste de la môle invasive et celui du chorio-carcinome.

Le deuxième point à souligner est l'augmentation non seulement du glycogène dans les tissus anormaux par rapport aux tissus normaux, mais surtout des glycoprotéines. Ce dernier fait pourrait expliquer et refléter l'élévation importante connue de l'hormone chorionique (qui est une glycoprotéine) produite par ces tissus anormaux.

Un troisième fait peut avoir de l'importance ; c'est la constatation de l'augmentation dans les tissus malins des ribonucléoprotéines, ce qui rend ces tissus fortement basophiles. Lorsque l'on fait agir sur ces tissus de la ribonucléase pour les digérer, plus le tissu est malin, plus il résiste à cette digestion. Et BUR, pour appuyer cette constatation, a rapporté les résultats de l'étude de trois cas de chorio-carcinome ; la tumeur d'une malade dont la survie fut supérieure à 10 ans après hystérectomie, était beaucoup moins résistante à la digestion par la ribonucléase, que celle des deux autres malades dont l'issue de la maladie fut fatale.

Pour terminer ce chapitre il nous faut souligner que ces études n'ont permis que d'émettre des hypothèses.

4 - DIFFICULTES DU DIAGNOSTIC ANATOMO-PATHOLOGIQUE

La certitude diagnostique dans le cas de la môle invasive ne peut être apportée que par l'examen microscopique. Nous avons vu précédemment que les débris de curetage d'une môle hydatiforme pouvaient rentrer dans une classification et par là être définis à potentiel malin ou pas. Mais ceci n'est qu'une orientation, il n'est donc pas possible de faire avec certitude le diagnostic de môle invasive sans avoir examiné la pièce opératoire dans la plupart des cas. De plus il faudra pratiquer de nombreuses coupes et rechercher patiemment la villosité qui signe le diagnostic. Souvent l'hypertrophie trophoblastique est telle que pour certaines incidences de coupe les plages trophoblastiques sans villosités présentent un aspect de chorio-carcinome. De plus il n'y a souvent pas de différences notables dans les caractéristiques cellulaires du trophoblaste bénin ou malin. NOVAK précise que l'erreur a été commise dans 85 cas : le diagnostic de tumeur maligne a été porté, alors que la tumeur s'est avérée bénigne.

Enfin, il faut souligner qu'actuellement de nombreux cas sont traités uniquement par chimiothérapie sans geste chirurgical complémentaire, si bien que si ce traitement est efficace, on n'aura jamais la pièce opératoire pour affirmer le diagnostic et différencier la môle invasive du chorio-carcinome.

LES DIFFICULTES DU DIAGNOSTIC CLINIQUE

DE LA MOLE INVASIVE

La môle invasive réalise une étape intermédiaire entre la môle hydatiforme et le chorio-carcinome. Toute la difficulté du problème est d'en faire le diagnostic. D'une manière générale il n'est pas possible d'en faire le diagnostic par les signes cliniques ; aussi R. TOULOUSE et Cl. TOUSSAINT ont-ils pu écrire en présentant un cas de môle invasive en 1963 : "Il n'en reste pas moins vrai que le diagnostic exact reste douteux jusqu'à l'examen de la pièce d'hystérectomie".

L'examen macroscopique de la pièce donne une orientation et seul l'examen microscopique, comme nous l'avons vu précédemment, permet de posséder une certitude diagnostique.

Avant l'avortement molaire, alors que la môle est en évolution, les signes cliniques de la môle invasive n'ont aucun caractère d'originalité. Il y a comme dans la môle hydatiforme des vomissements, des hémorragies et des kystes ovariens.

Le dosage d'hormone chorionique pour sa part montre des chiffres, qui sont le plus souvent toujours très élevés, mais qui peuvent être les mêmes que ceux de la môle hydatiforme dans sa forme habituelle.

Ce n'est que dans des circonstances très particulières que l'hypothèse d'une môle invasive peut être soulevée.

Tout d'abord c'est lorsqu'il existe en cours d'évolution des métastases qui sont surtout pelviennes et aussi pulmonaires.

La constatation de ces métastases ne permet pas d'affirmer une môle invasive, mais donne une forte présomption en sa faveur, car la fréquence des métastases est plus grande dans ce cas ; encore que les môles hydatiformes peuvent métastaser quoique rarement. Ensuite c'est lorsque la môle invasive entraîne une perforation avant l'avortement molaire ; les éléments de la môle invasive en effet pénètrent profondément dans la paroi utérine et provoquent l'effondrement de la séreuse et un tableau dramatique d'inondation péritonéale : JAHAN en a décrit une chez une femme de vingt ans en 1955. Il est difficile dans ce cas de différencier cliniquement cette perforation d'une rupture de grossesse tubaire, c'est l'examen per-opératoire qui découvre la perforation molaire. Mais c'est seulement l'examen microscopique de la pièce opératoire qui, dans une telle éventualité, permettra d'affirmer la nature invasive de celle-ci.

Après l'avortement molaire, les signes cliniques ne permettent pas de s'orienter plus spécialement vers une rétention de tissu de môle invasive. On trouve en effet les symptômes suivants :

- la réapparition de métrorragies pouvant entraîner une anémie sévère ;
- à l'examen un utérus gros et mal involué, des kystes ovariens, qui tantôt existaient avant l'expulsion de la môle et qui d'autre fois apparaissent dans les semaines qui suivent.

Là encore il faut signaler que des métastases sont possibles. Mais tous ces signes cliniques donnent à penser avec juste raison à une rétention de tissu trophoblastique sans que l'on puisse dire s'il s'agit de rétention de môle bénigne, de môle invasive ou d'un chorio-carcinome précoce.

L'hystérosalpingographie n'est pas sans intérêt, elle montre une cavité utérine vide donnant à penser que le tissu molaire est ailleurs, soit dans la paroi utérine, soit au niveau des annexes et ceci est déjà une forte présomption en faveur d'une môle disséquante ou d'un chorio-carcinome. (Cet examen a été pratiqué chez la malade présentée dans la deuxième observation et a orienté le diagnostic).

Le dosage de l'hormone chorionique est capital, on sait que l'élimination d'hormone chorionique traduit la sécrétion de ce principe glycoprotéique par le trophoblaste et qu'on peut le doser, soit par des méthodes biologiques, soit par des méthodes immunologiques et même plus récemment par des méthodes radio-immunologiques. Ces dosages doivent être pratiqués, non seulement s'il y a présence de signes cliniques, mais aussi si il y a absence de signes cliniques chez toute femme, ayant présenté un avortement molaire et cela pendant au moins un an.

Ces dosages montrent que : tantôt il y a cessation complète d'élimination d'hormone chorionique après l'avortement molaire, puis une réapparition secondaire quelques semaines ou quelques mois après celui-ci ; tantôt après l'avortement molaire il persiste une certaine élimination qui reste étale et qui ascensionne ensuite très précocement ou secondairement. Mais de toute façon, les taux trouvés sont très bas dans les conditions où le dosage biologique est intéressant, c'est-à-dire dans la surveillance immédiate des suites molaires. Il se situe aux environs de 200 à 400 Unités Lapine et entre 500 et 1.000 U.L. au maximum.

Ces chiffres prouvent qu'il y a une rétention de tissu trophoblastique sans permettre d'inférer la nature de celui-ci. Il importe donc dans ces conditions de pratiquer un second curetage dont l'intérêt sera double. D'une part il permettra de contrôler l'influence de ce curetage sur l'élimination de l'hormone chorionique que l'on devra continuer à étudier régulièrement ; M. ROBEY insiste sur la valeur de la positivité de la recherche urinaire de l'hormone chorionique après curetage qui constitue à ses yeux un élément de présomption important en faveur du développement de formation placentaire intra-murales ou annexielles c'est-à-dire invasives ou chorio-épithéliomateuses.

D'autre part, le curetage permettra de ramener des fragments susceptibles d'être examinés par l'anatomo-pathologiste ; cet examen permet quelquefois de retrouver les critères histologiques de la môle invasive mais, le plus souvent, l'anatomo-pathologiste ne peut s'engager formellement et c'est seulement l'examen de la pièce opératoire qui affirmera le diagnostic. C'est pourquoi il est difficile quand l'élimination de l'hormone chorionique persiste après curetage de se limiter à la chimiothérapie et, dans le même ordre d'idée, de pouvoir interpréter les statistiques après chimiothérapie faute d'un diagnostic anatomo-pathologique certain.

LES EXPLORATIONS IMMUNOLOGIQUES

DE LA MALADIE TROPHOBLASTIQUE

L'étiologie de la maladie trophoblastique est complètement inconnue, mais les recherches récentes d'histocompatibilité appliquées à ce syndrome ont fourni des résultats intéressants concernant les relations entre la mère et les formations placentaires. En effet, le placenta représente la greffe d'un tissu étranger puisque l'oeuf, dont font partie les cellules trophoblastiques, reçoit son patrimoine génétique pour moitié du père et pour moitié de la mère. On peut donc considérer qu'il constitue une "greffe allogénique". Pourquoi dans ces conditions l'oeuf, lors d'une grossesse normale, n'est-il pas rejeté par l'organisme et pourquoi surtout les tumeurs trophoblastiques peuvent-elles se développer ? Dans la grossesse normale l'explication la plus plausible est qu'il existe une barrière physiologique entre les antigènes d'histocompatibilité du fœtus et les cellules immunologiquement compétentes de la mère et cette barrière ne peut être que le trophoblaste : soit qu'il soit lui-même immunologiquement incompetent, soit qu'il y ait une barrière antigénique faite de fibrine entre le trophoblaste et l'endomètre, qui, comme l'ont décrit KIRBY et ses collaborateurs, permet la rétention de la greffe placentaire.

Si le trophoblaste normal est considéré comme dépourvu d'antigénicité, le trophoblaste tumoral présentant les mêmes propriétés, pourrait donc proliférer chez un receveur allogénique, simplement parce qu'il ne sera pas antigénique. Cependant les tumeurs trophoblastiques sont antigéniques, car elles entraînent l'apparition d'anticorps sériques contre les antigènes d'histocompatibilité décelés par des réactions sérologiques, faites avec le sérum de la

malade, en présence de plaquettes du géniteur mâle et elles modifient de façon spécifique les réactions de greffe de la malade vis-à-vis d'un greffon de peau du géniteur (MATHE et COLL. 1964). De plus la présence d'une réaction immunitaire importante contre les cellules trophoblastiques tumorales peuvent expliquer des régressions trophoblastiques spontanées, comme nous l'avons exposé auparavant et peuvent participer au succès de la chimiothérapie actuelle. C'est pourquoi nous avons été conduits à rechercher chez la malade présentée dans la deuxième observation la présence d'anticorps sériques contre les antigènes connus d'un panel de lymphocytes normaux et contre les antigènes lymphocytaires de son mari. De plus nous avons effectué un groupage tissulaire de la malade et de son conjoint. Bien entendu on n'a pu établir la moindre conclusion en partant d'un cas unique. Cette étude ne vise qu'à montrer les approches immunologiques de la question de la maladie trophoblastique.

Ces recherches nous conduisent à évoquer les antigènes d'histocompatibilité ou antigènes du système H.L.A. et ensuite à exposer les différents résultats obtenus par les auteurs ayant étudié immunologiquement des cas de môle hydatiforme, de môle invasive et de chorio-carcinome ainsi que leurs conclusions.

Les antigènes H.L.A. sont communs à toutes les cellules d'un organisme et sous contrôle génétique. Ils sont sous la dépendance de gènes d'histocompatibilité occupant deux loci ou sub-loci proches, mais distincts sur un même chromosome. Tout sujet hérite d'un haplotype paternel et d'un haplotype maternel ; chacun des haplotypes représentent deux spécificités antigéniques. Les spécificités antigéniques d'un individu sont donc au nombre de quatre parmi vingt à vingt cinq spécificités tissulaires actuellement détectables et identifiées.

Les études de DAUSSET, TERASAKI, WALFORD, KISSMEYER-NIELSEN, VAN ROOD et de leurs collaborateurs ont permis de reconnaître :

- au premier locus (ou sublocus) les spécificités suivantes ayant une nomenclature internationale HL-A 1, 2, 3, 9, 10, 11. Certaines spécificités n'ont pas encore d'appellation internationale tels Da 15 et celles du groupe La-W (Da signifie DAUSSET et se rapporte à la nomenclature propre à cet auteur);

- au deuxième locus, les spécificités suivantes : HL-A5, 7, 8, 12, 13 ; sans compter d'autres spécificités n'ayant pas encore reçu d'appellation

internationale ; LND (THORSBY) ; Te (TERASAKI) 17 et 18 ; Da 18 ; AA et BB (de KISSMEYER-NIELSEN).

Un même chromosome ne peut porter plus d'un des antigènes de chacun des deux loci ; par conséquent un individu pourra posséder au maximum quatre antigènes (chaque chromosome contrôlant deux antigènes d'histocompatibilité).

Ce système est à la base de l'immunité de greffe. La réponse immunologique du receveur est double : mécanisme cellulaire qui paraît essentiel et mécanisme humoral qui est dirigé contre les antigènes tissulaires présents chez le donneur et absents chez le receveur et cette réponse immunologique est la cause du rejet. Le groupage tissulaire vise à sélectionner des donneurs ayant un nombre réduit de différences antigéniques avec le futur receveur.

L'étude des antigènes HL. A. de la malade présentée dans notre deuxième observation et porteuse de la greffe allogénique et de son mari qui a transmis un de ses deux haplotypes aux cellules trophoblastiques est intéressante pour tenter de comprendre le non rejet de cette semi-allogreffe.

Cet aspect de la question a été étudié par de nombreux auteurs.

Les méthodes d'exploration immunologique des malades porteuses de tumeurs trophoblastiques font appel à la recherche des antigènes du système HL. A et de leur compatibilité chez les deux conjoints, à celle des anticorps sériques contre les lymphocytes et les plaquettes de leur mari (immunité humorale) et à l'observation du devenir des greffes de peau du mari (immunité cellulaire). Les résultats sont assez divers et l'on peut les résumer ainsi.

Dans certains cas étudiés (1 pour IVASKOVA et ses coll. et 2 pour MATHE et ses Coll.) on n'a pas trouvé d'anticorps chez la femme. Cette absence pourrait s'expliquer, soit parce que les génotypes du mari et de la femme sont très proches, soit par un déficit immunologique. Le déficit immunologique (immunité cellulaire) est également mis en évidence dans les 2 derniers cas par une survie plus longue de la greffe de peau du mari chez la femme et son rejet retardé. Ainsi la femme ne se défendrait pas contre les antigènes portés par sa tumeur.

Soulignons qu'une semblable tolérance immunitaire se retrouve pendant la grossesse normale. La malade que nous présentons témoigne elle aussi d'une tolérance immunitaire importante, car toutes les recherches d'anticorps dans son sérum ont été négatives.

Dans d'autres cas, et ce sont les plus nombreux, on note la présence d'anticorps (3 pour MATHE et ses Coll. et 12 pour IVASKOVA et ses Coll.).

Ces anticorps peuvent se trouver à un titre faible ou moyen et s'avèrent insuffisants pour le rejet. D'ailleurs le rôle des anticorps humoraux est discuté dans le rejet des greffes où la part essentielle est mise sur le compte d'une immunité cellulaire.

Ils peuvent se trouver aussi paradoxalement à un titre fort ; ce fait peut être expliqué de différentes façons : soit par la longue durée de l'allogreffe placentaire qui constitue un stimulus antigénique répété, soit par le fait que le trophoblaste soit extra-utérin et par conséquent plus immunogène qu'au niveau de l'utérus, soit encore que ces anticorps soient des anticorps dits "facilitants".

On sait que certains anticorps tapissent les cellules tumorales, occupent les sites antigéniques et les protègent contre le mécanisme humoral ou cellulaire qui normalement aboutit au rejet. La présence de tels anticorps entraîne la protection de la greffe au lieu de sa destruction accélérée.

Certains auteurs ont souligné en outre la constitution génétique particulière à la femme porteuse de chorio-carcinome. IVASKOVA et ses Coll. ont souligné la pauvreté antigénique de ces femmes, IVANYI et ses Coll. signalent la pauvreté plus particulière en antigène HL-A 2, ce qui n'est pas confirmé par AMIEL et LEOVICI qui trouvent un pourcentage normal de cet antigène chez ces malades.

Enfin, KISSMEYER-NIELSEN et THORSBY et d'autres auteurs (cités par eux) ont essayé de trouver une corrélation entre la compatibilité antigénique de la femme et du mari et l'évolution de la maladie. Ils observent que plus le degré de compatibilité est élevé plus l'évolution clinique est sévère ; par contre plus l'incompatibilité est grande, moins la tumeur évolue et elle peut même être éventuellement rejetée spontanément. Ils en déduisent une attitude thérapeutique. Si l'incompatibilité est grande les doses chimiothérapiques pourraient être peu élevées, si l'incompatibilité est peu importante les doses devraient être élevées. Les auteurs ont suivi sur cette base sept cas qui ont paru justifier leur interprétation.

Des études immunologiques chez les esquimaux où la fréquence de la maladie trophoblastique était élevée, leur a montré par ailleurs qu'il existait dans cette population une prédominance remarquable de la fréquence des antigènes HL. A 9 (81 %) ; ce qui implique une plus grande chance pour le produit de la conception d'être HL. A compatible avec la mère.

Peut-on extrapoler et faire la même remarque pour les pays du Sud-Est asiatique où la fréquence de la maladie trophoblastique est importante ?

Au total, si les études immunologiques n'ont encore rien apporté de définitif, il est possible que dans l'avenir l'histo-compatibilité permette de mieux comprendre le développement des tumeurs trophoblastiques.

LE TRAITEMENT

Le traitement de la maladie trophoblastique et en particulier celui de la môle invasive est actuellement difficile à codifier.

Les moyens mis en oeuvre comportent essentiellement la chirurgie et la chimiothérapie.

Le curetage est le moyen d'évacuer une môle hydatiforme et le curetage secondaire est utilisé dans les cas où existent des débris trophoblastiques restants qui provoquent la persistance d'une élimination d'hormone chorionique. Mais étant donné que dans la môle invasive et le chorio-carcinome les villosités et le trophoblaste sont enfouis profondément dans le myomètre, le curetage secondaire ne peut apporter une solution définitive. L'intervention est la solution logique, c'est l'hystérectomie totale avec ablation des trompes, ovaires et d'une large collerette vaginale. Ovaires, trompes et collerette vaginale doivent être enlevés car il existe une possibilité de métastases. L'hystérectomie élargie, par contre, n'a aucune place dans cette affection puisque la propagation des métastases ne se fait que par voie sanguine. La constatation de métastases n'est pas une contre-indication à l'hystérectomie, car on a pu voir des métastases pulmonaires régresser après l'opération sans autre traitement complémentaire.

La chimiothérapie d'introduction plus récente a fourni des résultats intéressants.

Elle repose à l'heure actuelle essentiellement sur deux produits.

1 - Le méthotrexate

Employé pour la première fois par LI et HERTZ en 1956, il a donné de très nombreux résultats positifs. HERTZ et ses collaborateurs l'emploient en

injections intramusculaires quotidiennes de 10 à 30 mg. pendant des cures de 5 jours, répétées selon la tolérance. D'autres auteurs l'emploient par voie orale à des doses identiques pendant des cures de 5 jours, espacées de 2 à 3 semaines ; d'autres encore préfèrent un traitement prolongé à raison de deux injections par semaine. Son emploi est limité à cause de sa toxicité envers la moelle osseuse et les muqueuses buccales et digestives en particulier.

2 - L'actinomycine D.

a été utilisée plus récemment et est donnée par HERTZ à la dose de 7 à 12 yg./kg./par jour pendant des cures de 5 jours répétées selon la tolérance, en alternance ou après le méthotrexate.

La toxicité de l'actinomycine est la même que celle du méthotrexate envers la moelle osseuse et les muqueuses et on peut signaler, en outre, une plus grande fréquence des alopecies.

D'autres produits comme la 6 mercaptopurine, la vincalcéoblastine ont été essayés, mais actuellement l'association des 2 corps étudiés ci-dessus paraît la meilleure. Quel que soit le produit employé, la chimiothérapie est le plus souvent associée à la chirurgie et est utilisée soit après curetage, soit après hystérectomie, soit même avant hystérectomie pour neutraliser la possibilité de métastases sanguines au moment de l'intervention. La chimiothérapie a même été utilisée indépendamment du traitement chirurgical chez une femme jeune qui présentait une persistance de prolanurie afin d'essayer de conserver chez elle l'utérus et ainsi lui permettre un avenir obstétrical. Elle a donné des résultats encourageants dans les cas publiés par DINH-VAN-TUNG et GABRIEL, mais il est bien difficile de savoir quelle est la proportion de môles invasives ainsi traitées faute d'avoir un diagnostic anatomo-pathologique sur pièce opératoire.

Les conditions d'efficacité de la chimiothérapie sont principalement :

1 - Le temps écoulé entre le début de la maladie et le début de la chimiothérapie ; un délai inférieur à quatre mois est de meilleur pronostic qu'un délai supérieur à quatre mois.

2 - Le taux d'hormone chorionique éliminée au début du traitement ; plus ce taux est élevé et moins le pronostic est bon.

3 - Enfin l'état des réactions immunitaires de la femme contre les cellules trophoblastiques tumorales, l'absence de formation d'anticorps à l'égard des cellules trophoblastiques tumorales serait de mauvais pronostic.

La radiothérapie par contre, utilisée autrefois surtout en présence de métastases pulmonaires, est généralement abandonnée depuis l'introduction en thérapeutique et la généralisation de chimiothérapie. Quelques recherches récentes dans le domaine de l'immunothérapie ont conduit à effectuer des tentatives destinées à accroître la défense immunitaire du sujet contre les cellules tumorales. Actuellement elles sont sans conséquences pratiques.

Les indications de ces différents moyens posent parfois des problèmes difficiles. Rappelons que tout avortement molaire doit avoir pour corollaire une révision utérine complémentaire de préférence par curetage, afin de prévenir, dans la mesure au possible, la rétention de formations capables ultérieurement d'évoluer et de dégénérer et implique aussi une surveillance hormonale prolongée. Dans les cas favorables, il ne reste aucun résidu dans l'utérus ou bien s'il persiste quelques fragments, ils involuent spontanément. Dans d'autres cas, au contraire, les formations trophoblastiques continuent à évoluer et c'est là que se discutent les véritables indications. En d'autres termes, que faut-il faire quand une femme a présenté un avortement molaire, qu'on a été conduit à pratiquer un curetage secondaire parce qu'elle saigne, qu'il y a un utérus plus ou moins gros avec une prolanurie positive et qu'on constate, en dépit de ce curetage secondaire une élimination persistante d'hormone chorionique dans les urines ?

Les indications thérapeutiques qui se discutent en cas de rétention d'éléments de la maladie trophoblastique en général, et de la môle invasive en particulier, sont rendues difficiles par le fait que le curetage biopsique ne permet pas, bien souvent, d'établir à lui seul la nature exacte des formations en voie d'évolution, comme nous l'avons montré au chapitre réservé à l'anatomie pathologique.

On sait seulement que l'hystérectomie totale avec castration est la meilleure solution quand les lésions sont encore localisées à l'utérus et aux annexes.

On sait aussi que la chimiothérapie a fourni ces dernières années des résultats fort intéressants. Encore qu'il soit difficile de pouvoir accepter sans réserve les conclusions établies à la suite du traitement purement médical ; faute d'avoir un contrôle entraînant la certitude sur la nature exacte du processus étudié par le simple curetage.

Aussi nous paraît-il difficile de partager les indications souvent très complexes proposées par certains et il est préférable de s'en tenir à des données simples, qui s'appliquent dans notre incertitude, tout aussi bien à la maladie trophoblastique en général, qu'au cas de la môle invasive. Ces données sont représentées essentiellement par la présence ou l'absence de métastases décelées cliniquement ou radiologiquement, par la surveillance hormonale contrôlée par le dosage de l'hormone chorionique et par l'âge du sujet.

Dans les cas les plus défavorables où existent des métastases décelées radiologiquement ou cliniquement, le recours à la chimiothérapie trouve là son indication essentielle. Mais l'hystérectomie secondaire avec castration peut être discutée chaque fois que l'état général de la malade le permet. Car l'exérèse du foyer pelvien initial exerce parfois une influence bénéfique sur l'évolution générale du syndrome.

Dans les cas au contraire, où les malades ont été soumises à une surveillance médicale correcte à partir de l'avortement et où on a établi le diagnostic au stade où les lésions semblent purement locales, l'hystérectomie totale avec castration, associée pour certains à une courte chimiothérapie préopératoire permettra de dire si il s'agit de fragments de môle invasive ou de chorio-épithéliome.

La surveillance de l'élimination de l'hormone chorionique dans les suites opératoires sera du plus grand intérêt pour préciser si l'on a affaire à des lésions purement locales ou si des formations trophoblastiques persistent qui avaient échappé aux examens.

La persistance, ou à plus forte raison, l'élévation post-opératoire de la prolanurie impose la chimiothérapie secondaire qui sera ici du plus grand intérêt.

Mais doit-on adopter la même attitude chez la femme très jeune, pour laquelle l'hystérectomie totale avec castration, présente une mutilation impressionnante ? Certains, faisant état de la gravité du syndrome, préconisent encore la chirurgie de sécurité, d'autres ont été conduits dans cette éventualité à proposer la seule chimiothérapie, sous réserve que la malade se soumette à une surveillance stricte, que la chimiothérapie soit prolongée et que la prolifération disparaisse rapidement.

Et, quelques observations de malades apparemment guéries et ayant même présenté par la suite des grossesses normales, semblent plaider en faveur de cette manière de voir, encore discutée.

PRESENTATION DES DEUX OBSERVATIONS

Nous rapportons ici deux observations que nous avons recueillies dans le Service du Docteur ROBEY.

La première concerne un cas dans lequel on a posé d'emblée le diagnostic de môle et pratiqué un curetage ; puis, après un deuxième curetage, réalisé secondairement une hystérectomie totale avec castration sur la constatation d'une prolanurie persistante.

Dans le deuxième cas, au contraire, le curetage a ramené des débris apparemment banaux et c'est l'apparition d'une tumeur pelvienne avec une élimination anormale d'hormone chorionique qui a conduit secondairement à l'intervention chirurgicale.

PREMIERE OBSERVATION

Madame V... est âgée de 35 ans ; on note dans ses antécédents qu'une appendicectomie. Ses premières règles sont apparues à l'âge de 14 ans, son cycle est régulier et de 28 jours, ses règles durent environ cinq jours et sont d'abondance normale.

Elle est enceinte lors de son entrée dans le service, le 17 mars 1968, de trois mois, ses dernières règles datant du 11 décembre 1967.

Elle entre pour des vomissements importants, résistants à toute thérapeutique et ayant entraîné un amaigrissement de dix kilogrammes et des métrorragies peu abondantes, accompagnées de quelques douleurs pelviennes intermittentes.

L'examen gynécologique montre un utérus très gros, trop gros pour l'âge de la grossesse, le toucher vaginal ne perçoit pas de masses latéro-utérines associées.

La constatation de vomissements importants, de quelques métrorragies et d'un utérus trop gros fait suspecter une môle et pratiquer des dosages d'hormone chorionique.

Plusieurs dosages sont faits dans les urines avec une lapine et montrent successivement des taux de :

50.000 U. Lapine : le 21 mars 1968

60.000 U.L. : le 26 mars 1968

80.000 et 100.000 U.L. : le 1er avril 1968.

En conséquence, l'évacuation de l'utérus est décidée et le 2 avril 1968, après pose de laminaires, on effectue un curetage qui ramène de très nombreuses vésicules môleaires ainsi que quelques débris qui furent examinés histologiquement.

Cet examen montre des fragments de caduque nécrosés et des villosités choriales ayant subi une dégénérescence molaire.

Ces villosités présentent un axe mésenchymateux avasculaire, distendu par la présence d'un liquide riche en muco-polysaccharides acides. Le trophoblaste montre des zones hyperplasiques avec un cytotrophoblaste épaissi et un plasmoditrophoblaste d'aspect lacunaire. L'activité lytique est intense.

L'infiltration du trophoblaste dans la caduque, l'intense prolifération trophoblastique, les nombreuses monstruosités nucléaires, l'abondance en syncytium lacunaire permettent de classer cette môle dans la classe III d'après la classification de HERTIG.

En conclusion, cet examen conseille la surveillance de cette môle à la limite de la bénignité.

Les suites opératoires sont normales et l'utérus diminue de volume régulièrement. Comme il est de règle, on surveille biologiquement cette malade et cette surveillance montre :

- le 10 avril 1968 : soit 8 jours après le curetage, une élimination inférieure à 2.000 et 5.000 U.L.
- le 22 avril 1968 : soit 20 jours après le curetage, une élimination inférieure à 500 U.L.
- le 27 avril 1968 : soit 25 jours après le curetage une élimination inférieure à 250 U.L.

Cependant le 11 mai 1968 : soit 39 jours après le premier curetage le taux est compris entre 500 et 1.000 U.L. et on note une ascension très nette. De même cliniquement, dès le quatrième jour après le curetage, on note l'apparition d'abord d'un kyste sur l'ovaire gauche de la taille d'une orange, puis le dix-neuvième jour après cette constatation, un autre kyste ovarien droit cette fois.

Si bien que un mois et demi après le premier curetage on note à l'examen gynécologique un utérus légèrement augmenté de volume et deux kystes ovariens bilatéraux de la taille d'une orange et à l'examen radiologique une image pulmonaire normale.

Devant ces signes, la situation devient très embarrassante et on hésite entre la possibilité de persistance de débris molaire simples ou celle de dégénérescence chorio-épithéliomateuse.

On décide conformément au conseil du Docteur ROBEY de procéder à une évacuation utérine et de suivre l'élimination urinaire de l'hormone chorionique.

Le 16 mai 1968 donc un deuxième curetage est pratiqué et il ramène de très nombreux débris suspects qui, à l'analyse histologique, sont de nombreux débris de caduque épaisse avec une forte infiltration leucocytaire et des zones nécrotiques. On constate aussi la présence d'amas trophoblastiques avec des zones de nécrose fibrinoïde. Les fragments de myomètre montrent des cellules géantes avec des monstruosité nucléaires multiples et des images de caryorrhexis. Des éléments trophoblastiques de la lignée syncytiale infiltrent le myomètre.

En conclusion, la présence d'une caduque typique et la présence d'éléments trophoblastiques de la seule lignée syncytiale, ainsi que les modifications des noyaux des cellules musculaires font penser à l'existence d'une myométrite syncytiale post-molaire qu'il faut surveiller.

Les masses latéro-utérines disparaissent après ce curetage, mais les dosages biologiques complémentaires montrent une ascension continue :

- le 20 mai 1968 : soit 4 jours après le deuxième curetage un taux supérieur à 500 U.L.

- le 22 mai 1968 : soit 6 jours après le deuxième curetage un taux supérieur à 1.000 U.L.

- le 25 mai 1968 : soit 9 jours après le deuxième curetage un taux supérieur à 3.000 U.L.

L'ascension progressive de la prolanurie survenant alors que l'on a la certitude que la cavité utérine est vide, donne à penser que des éléments trophoblastiques persistent, soit dans la paroi utérine, soit dans les annexes sans que l'on puisse présumer du degré de malignité de ces éléments.

C'est pourquoi on pratique le 27 mai 1968, après avoir administré à la malade du méthotrexate à dose de 10 mg. par jour pendant cinq jours, afin de bloquer l'évolution de ces formations, une laparotomie exploratrice.

Après une laparotomie médiane sus-pubienne on découvre un utérus à peine augmenté de volume, avec une déformation du bord droit inhérente à la présence d'une tumeur intra-murale droite.

Les vaisseaux utérins sont particulièrement dilatés dans le mésométrium.

Sur les ovaires, on constate des kystes lutéïniques bilatéraux, à droite, il existe deux formations bleutées de la taille d'une lentille (métastase ?).

On pratique une hystérectomie totale avec une annexectomie bilatérale ; une fermeture du vagin sans drainage et une solidarisation des ligaments ronds et utéro-sacrés à la tranche vaginale.

A l'examen de la pièce opératoire, on note :

A l'ouverture de l'utérus, la présence d'une tumeur intéressant toute l'épaisseur de la paroi utérine droite, de la taille d'une grosse noix et d'aspect nécrosé et hémorragique à la coupe, avec cependant des villosités mûlaires reconnaissables par endroits.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire montre :

1 - Macroscopiquement :

Un utérus augmenté de volume présentant sur son bord droit une masse tumorale de la taille d'une mirabelle, d'aspect rougeâtre, s'infiltrant dans les 2/3 interne et moyen du myomètre.

L'utérus ayant été ouvert suivant son bord droit, on remarque un autre nodule de la taille d'un pois chiche sur le bord gauche.

Le reste de la cavité utérine présente une muqueuse lisse.

Les ovaires sont augmentés de volume de la taille d'une mandarine, présentant un aspect kystique avec de nombreux kystes à liquide clair ayant au maximum le volume d'une cerise.

Au niveau de l'ovaire gauche, on identifie un corps jaune typique.

Le mésosalpinx ne présente pas d'anomalie macroscopique.

2 - Microscopiquement :

L'examen histologique des différents prélèvements effectués a montré :

a - Au niveau de l'utérus :

Au niveau du gros nodule, on trouve des villosités mûlaires typiques, avec un axe entouré d'un trophoblaste très hyperplasique avec une action lytique marquée, formé par des cordons cytotrophoblastiques et des éléments syncytiaux.

On note de nombreuses monstruosité nucléaires ainsi que de nombreuses mitoses atypiques.

Il existe une forte tendance à l'infiltration du myomètre avec des zones de nécrose et des zones hémorragiques. On remarque un oedème interfasciculaire du myomètre, une infiltration lymphoplasmocytaire interstitielle et de volumineuses embolies vasculaires trophoblastiques dans les vaisseaux du myomètre. Cependant le 1/3 externe du myomètre n'est pas atteint sur les coupes examinées. L'examen du petit nodule montre le même aspect histologique.

b - Au niveau du mésosalpinx droit :

L'examen histologique montre une trompe de structure normale. Les vaisseaux du mésosalpinx sont congestifs et on note la présence d'embolies vasculaires trophoblastiques. Il faut noter également l'existence d'amas de cellules tumorales dans le tissu conjonctif oedémateux siégeant entre les vaisseaux.

c - Au niveau des ovaires :

Les deux ovaires présentent de très nombreux kystes. La plupart sont des kystes dont la paroi à une tèque lutéinisée, d'autres sont séreux, bordés par une granulosa entourée d'une tèque à caractère hémorragique. Au niveau

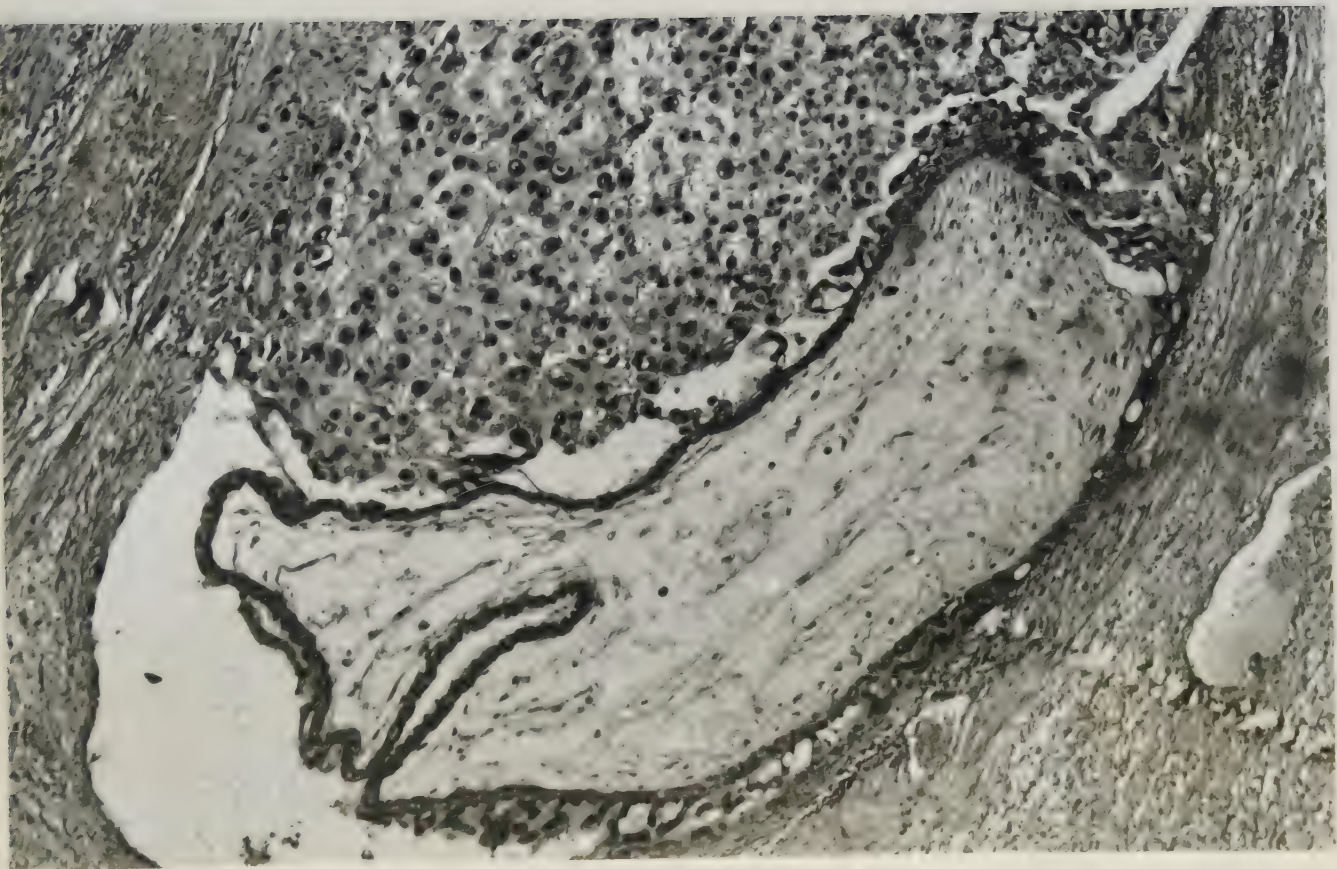


Photo N° 1 - (Madame V...)

VILLOSITE INTRA-MYOMETRIALE avec un stroma lâche, oedémateux, avasculaire et une prolifération trophoblastique intense dissociant le muscle. Image caractéristique d'une môle invasive.

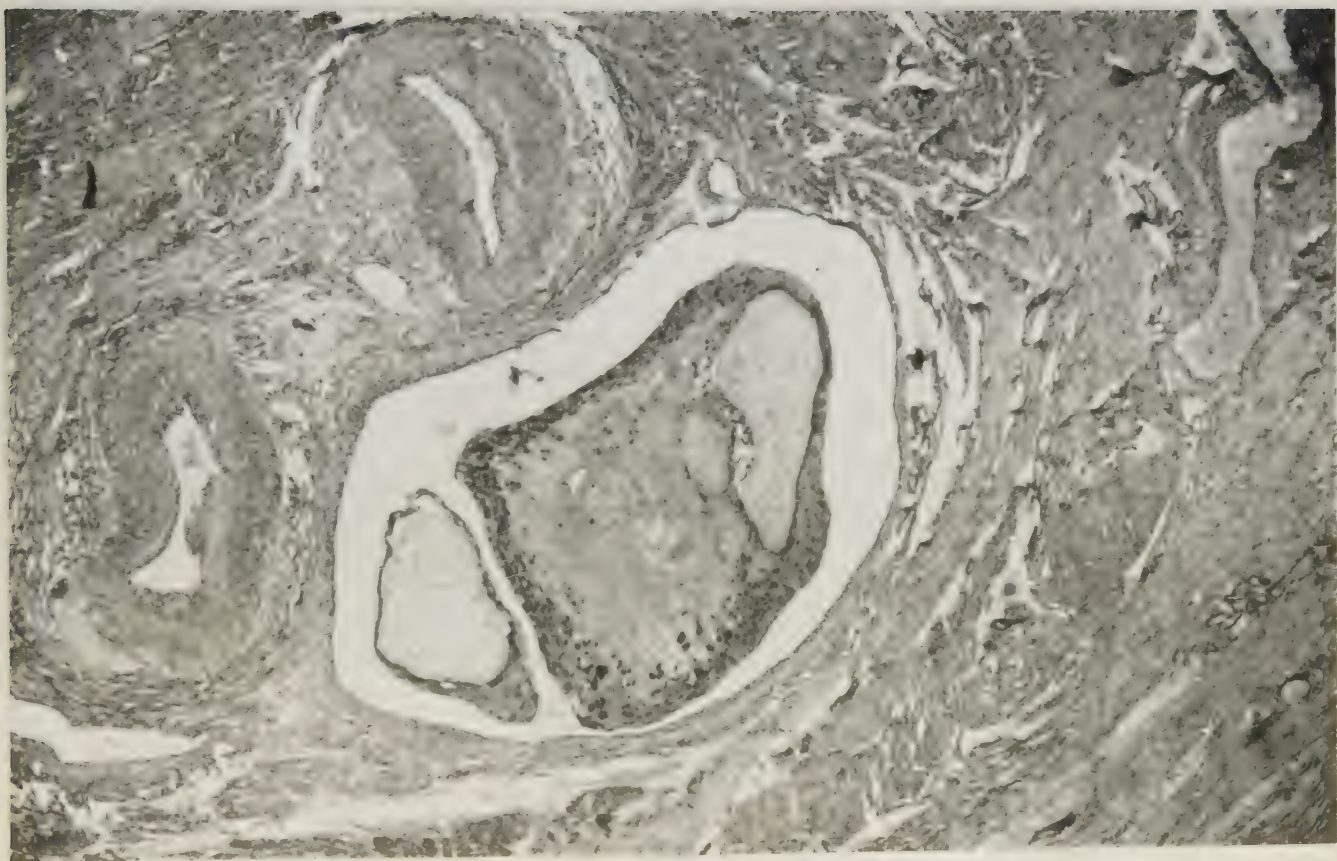


Photo N° 2 - (Madame V...)

VILLOSITES MOLAIRES DANS UNE VEINE DU MYOMETRE

de l'ovaire gauche, il existe un corps jaune plein de grossesse centré par un caillot fibrineux. On note enfin des zones d'infiltration hémorragique du stroma.

Absence de métastase tumorale ovarienne.

Conclusion :

Il s'agit d'un chorio-~~adénoma~~ destruens siégeant dans la paroi utérine, ayant entraîné des migrations trophoblastiques dans le tissu conjonctif du mésosalpinx et s'accompagnant de kystes lutéïniques des ovaires.

Dans les suites opératoires, on refait une cure de Méthotrexate dix jours après l'intervention à même dose que précédemment et on fait pratiquer des dosages réguliers d'hormone chorionique :

- le 30 mai 1968 : soit 12 jours après l'intervention, le taux est inférieur à 500 U.L.

- le 8 juin 1968 : soit 15 jours après l'intervention, le taux est inférieur à 80 U.L.

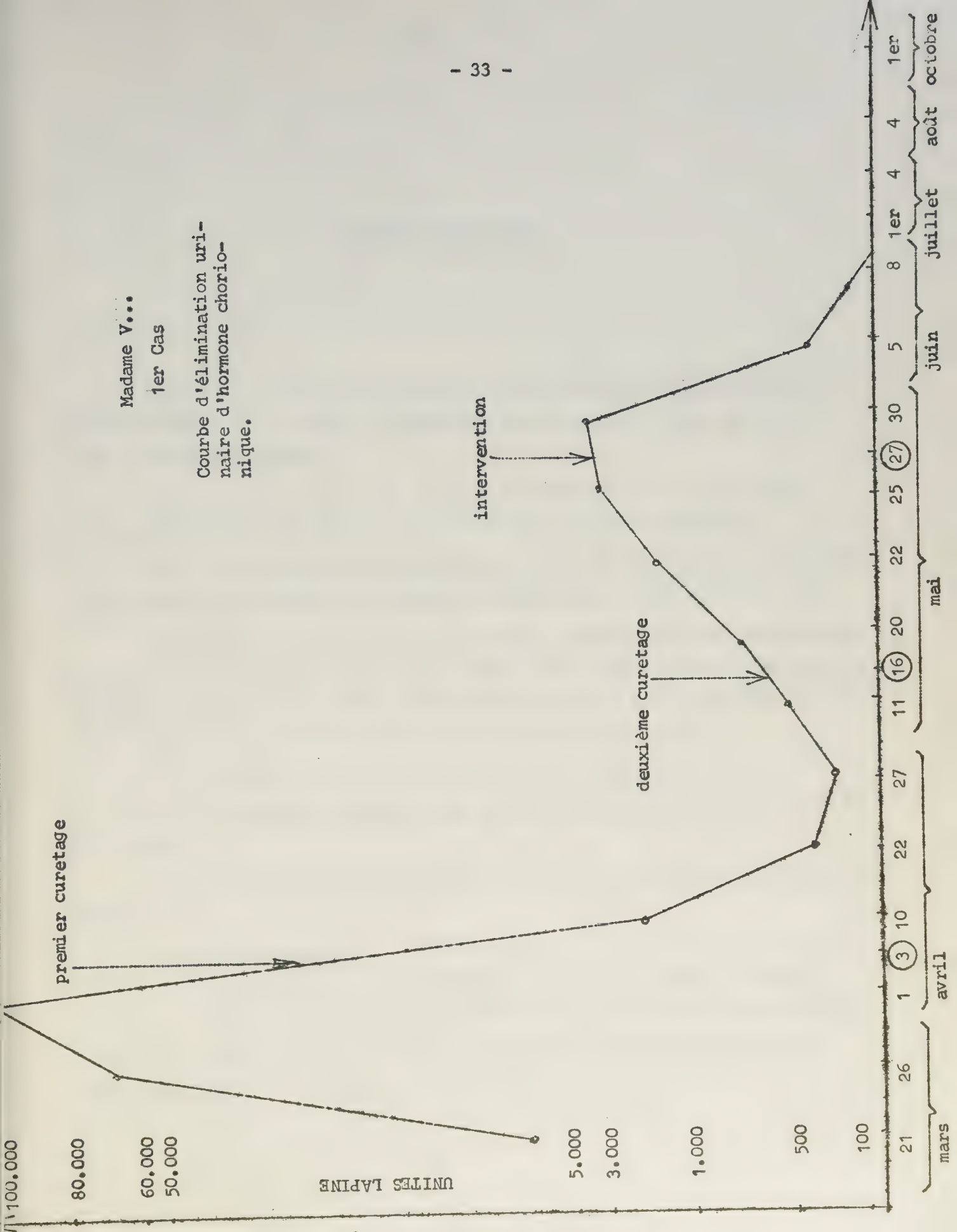
Les dosages de surveillance pratiqués en juillet, août et octobre, montrent l'absence de toute élimination chorionique.

Malheureusement, contrairement aux recommandations du Docteur ROBEY, la malade s'est soustraite, depuis octobre 1968, à toute surveillance biologique.

Madame V...

1er Cas

Courbe d'élimination urinaire d'hormone chorionique.



DEUXIEME OBSERVATION

Madame T... est âgée de 28 ans ; on note dans ses antécédents une appendicectomie et, en 1964, une grossesse normale menée à terme et suivie d'un accouchement normal.

Ses premières règles sont apparues à l'âge de 12 ans ; ses cycles sont réguliers et de 28 jours ; on ne note aucun trouble de règles.

Lors de son entrée dans le Service, le 1er avril 1970, elle est enceinte de quatre mois environ, ses dernières règles datant du 25 novembre 1969.

Dès la fin du premier mois de grossesse sont apparues des métrorragies abondantes pour lesquelles elle a été hospitalisée à deux reprises dans des services de Chirurgie où elle a été transfusée mais où il n'a pas été effectué de curetage et les deux seules notions que l'on retrouve sont :

1 - Qu'il n'y a pas eu d'expulsion du fœtus ;

2 - que l'on a senti à bout de doigt une masse placentaire dans un col ouvert.

Comme elle continuait à saigner, elle entre dans le Service du Docteur ROBEY.

On note à ce moment :

- que la malade bien qu'enceinte ne sent pas remuer l'enfant ;
- qu'à l'examen gynécologique l'utérus, bien que gros, ne correspond pas à un utérus de quatre mois et qu'à bout de doigt on perçoit une masse placentaire.

Posant le diagnostic de rétention placentaire, l'interne de garde fait un curetage le jour même qui ramène quelques débris nécrosés lesquels ne sont pas envoyés au laboratoire d'anatomie pathologie.

Trois jours plus tard, on note l'existence d'un utérus toujours gros et l'apparition d'une masse postérieure qui se présente comme un kyste de l'ovaire.

Sur sa demande, la malade sort le 6 avril 1970 et ne reviendra en consultation que le 16 avril, soit 15 jours après le curetage.

A ce moment, l'utérus paraît gros et on trouve une masse arrondie grosse comme un pamplemousse adhérent à la corne gauche de l'utérus.

A l'examen au spéculum, le col est rouge et entr'ouvert, mais il n'y a pas de métrorragies.

L'apparition de ce kyste ovarien donne à penser qu'il y a eu un avortement molaire méconnu ; on demande aussitôt une hystérosalpingographie pour voir s'il existe des éléments molaire à l'intérieur de l'utérus et un dosage d'hormone chorionique dans les urines.

L'hystérosalpingographie faite le 20 avril 1970 montre un utérus gros et vide et le dosage dans les urines de l'hormone chorionique revient positif à 100 U.L. le 17 avril 1970.

La persistance de cette élimination chorionique associée au développement du kyste ovarien présage de la persistance de tissu trophoblastique malin ou bénin dans les parois utérines ou dans les annexes.

L'intervention est décidée le 25 avril 1970.

Après une médiane sous-ombilicale on constate :

- un très gros utérus mou, du volume d'une grossesse de deux mois (mais vide cependant à l'hystéroggraphie préalable),
- un kyste ovarien gauche multilobaire de la grosseur d'un pamplemousse ;
- un kyste ovarien droit multiloculaire également, du volume d'une orange. Certains de ces kystes ont des teintes lutéïniques.

On ne retrouve pas de métastases mûlaires ou chorio-épithéliomateuses sur le përitoine ou l'intestin.

On pratique une hystérectomie totale avec castration bilatérale et on suspend le dôme vaginal aux ligaments ronds.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire montre :

1 - Macroscopiquement :

Un utérus volumineux avec une hyperplasie myométriale diffuse sans lésion macroscopique particulière ; à la coupe la partie haute de sa cavité présente une lésion blanchâtre et hémorragique qui s'enfonce dans les deux cornes ; le col est volumineux.

Les trompes présentent un aspect normal.

Les ovaires présentent des tumeurs lobulées à surface lisse, la gauche étant plus volumineuse que la droite.

A la coupe, ces tumeurs sont pluri-loculaires, les kystes ont des parois membraneuses fines sans végétation apparente et contiennent un fluide légèrement citrin.

2 - Microscopiquement

Le col présente un ectropion polypoïde endocervical, enflammé et remanié par une métaplasie épidermoïde régulière et des zones d'ectopie au niveau de l'exocol.

Au niveau de l'utérus :

- la partie haute de la cavité utérine est le siège de phénomènes nécrotiques massifs avec hémorragie interstitielle.

L'examen histologique montre la présence de villosités placentaires bien différenciées et volumineuses, ancrées dans le myomètre dont l'axe conjonctif est gonflé par un oedème important.

Il existe une prolifération trophoblastique importante et active dont les îlots s'insinuent entre les faisceaux musculaires dissociés. Les cellules de Langhans présentent des mitoses et des anomalies nucléaires.

C'est l'image d'une môle disséquante caractéristique.

Les deux ovaires, très volumineux, sont polykystiques. Ils renferment de nombreux kystes folliculaires dont la bordure subit une métaplasie lutéinique en rapport avec l'augmentation des gonadotrophines chorioniques.

Les suites opératoires sont simples : le 5 mai 1970 un dosage d'hormone chorionique montre un taux encore compris entre 50 et 100 U.L. Le 6 mai 1970, la malade sort du Service, mais elle vient régulièrement se faire suivre cliniquement et biologiquement : le dosage de l'hormone chorionique chaque mois est négatif.

Le dernier examen, le 9 novembre 1970, est strictement normal. Mais la malade ne s'est pas présentée depuis cette date.

Signalons qu'à deux reprises après l'intervention, la malade a présenté une anémie avec leucopénie et thrombopénie sans autres troubles hématologiques. Traités par de la Vitamine B 12 et du Fer ces signes ont régressé.

Il faut souligner que cette malade et son mari ont été explorés immunologiquement dans le cadre des recherches sur les antigènes tissulaires du système HL. A au Centre National de Transfusion Sanguine dirigé par Monsieur le Professeur Agrégé SOULIE.

Les méthodes employées pour cette exploration sont au nombre de deux :

- 1 - la lymphotoxité
- 2 - la fixation plaquettaire du complément.

La recherche d'anticorps sériques contre les antigènes tissulaires connus d'un panel de lymphocytes normaux a été négative.

Le groupage tissulaire de Madame T... effectué par la méthode de lymphocytotoxicité a montré le 5 janvier 1971 :

- au premier locus HL. A 9 (Da 16) et HL. A 10 (Da 17)
- au deuxième locus, pas de spécificité HL. A de nomenclature internationale, mais présence de L.N.D. et par ailleurs les cellules de cette malade réagissent également avec un anti-sérum à l'égard d'une spécificité décrite par WALFORD : L.C. 21.

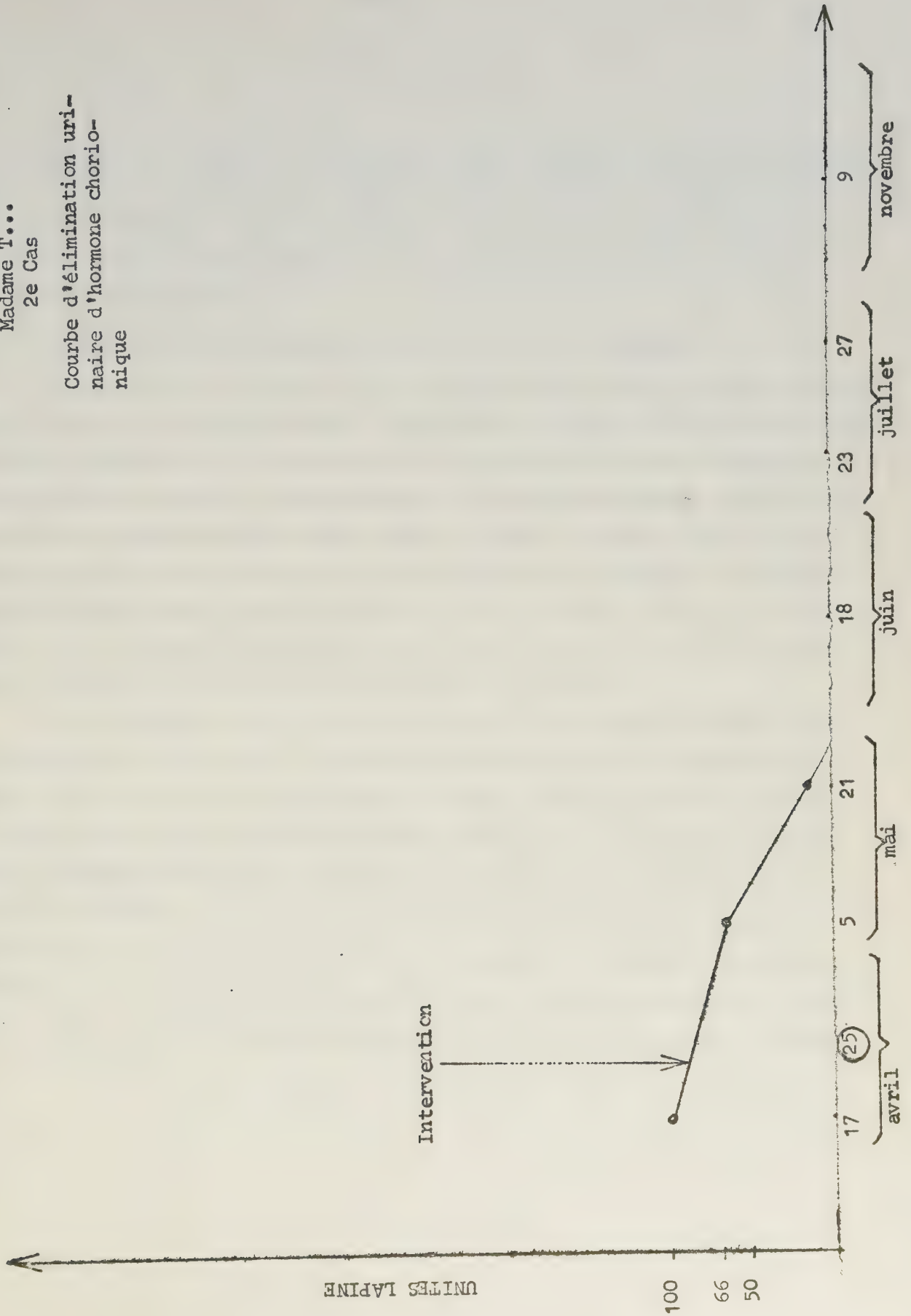
Le groupage tissulaire du mari par la méthode de lymphocyto-toxité a montré le 5 janvier 1971 :

- au premier locus HL. A 2 (Da 1) et Da 15
- au deuxième locus HL. A 12 (Da 4) et BB.

Enfin on a recherché un pouvoir cytotoxique dans le sérum de la malade vis-à-vis des lymphocytes de mari et cette réaction a été négative.

L'absence d'anticorps dans le sérum de la malade témoigne d'une tolérance immunitaire importante et durable vis-à-vis des antigènes provenant du mari, bien que ceux-ci n'aient rien de commun avec ceux de la femme et explique sans doute que la greffe trophoblastique n'ait pas été rejetée et que la môle invasive ait poursuivi son développement.

Madame T...
2e Cas
Courbe d'élimination urinaire d'hormone chorionique



Telles sont les deux observations de môle invasive que nous avons colligées. Si l'on s'en réfère aux notions générales exposées il apparaît que la première est conforme au syndrome habituel, alors que la seconde illustre les atypies que l'on peut rencontrer et les incertitudes diagnostique et thérapeutique qui en découlent.

La première observation est en effet à peu près typique.

Au point de vue clinique, on a assisté à l'évolution habituelle : avortement molaire, curetage évacuateur, surveillance clinique et biologique ayant pour but de dépister une rétention molaire, apparition de signes cliniques et biologiques en faveur de cette rétention, curetage secondaire, puis persistance d'une élimination chorionique après le dernier curetage. Dans ces conditions, on était formellement conduit à conclure qu'il existait des éléments trophoblastiques dans la paroi utérine ou dans les annexes, sans qu'on puisse prévoir s'il s'agissait d'une môle invasive ou d'un chorio-épithéliome, problème classique et impossible à résoudre par la clinique.

Au point de vue anatomo-pathologique, on s'est heurté aux difficultés d'interprétation habituelles. L'examen histologique des débris ramenés par le second curetage a montré des éléments en faveur d'une môle invasive sans que ces formations soient assez typiques pour permettre de l'affirmer. C'est seulement l'examen de la pièce opératoire qui a permis de faire la distinction entre môle bénigne, môle invasive et chorio-épithéliome. Ainsi voit-on les difficultés à préciser la nature exacte de la rétention trophoblastique et comprend-on qu'on ne puisse accepter sans réticence les statistiques établies avec le seul traitement médical puisqu'on ignore, faute d'examen de la pièce la proportion exacte des môles bénignes et des môles malignes ainsi traitées.

Au point de vue thérapeutique, la décision a été prise dans de bonnes conditions puisque la malade avait été très régulièrement suivie depuis l'avortement molaire. Il s'agissait de formations limitées au petit bassin avec l'absence de métastases décelables, notablement de métastases pulmonaires. Dans l'ignorance où l'on se trouvait de la nature exacte du trophoblaste évolutif, on a eu recours à la solution classique, à savoir hystérectomie avec castration. La chimiothérapie complémentaire administrée avant et pendant l'intervention avait pour but de neutraliser la possibilité de métastases sanguines au moment de l'intervention ; celle administrée après, avait pour but d'empêcher toute reprise évolutive du processus d'invasion. La disparition rapide de toute sécrétion chorionique a été immédiatement un élément de pronostic favorable. Il y avait donc lieu simplement de continuer à surveiller la malade cliniquement et biologiquement dans l'année qui a suivi l'intervention ; mais cette surveillance fut décevante, puisque la malade s'est soustraite à tout contrôle au bout de six mois en dépit de notre insistance.

La deuxième observation, au contraire de la précédente, est fort éloignée du schéma habituel et a posé des problèmes plus difficiles. Au point de vue clinique, il n'y avait pas d'antécédent molaire. Il s'agissait simplement d'une femme qui avait eu une fausse-couche banale et qui avait été dirigée, quelques jours plus tard à la maternité pour des hémorragies persistantes. La découverte d'une masse kystique latéro-utérine gauche a été une surprise et aurait pu faire discuter une gestation ectopique, d'autant que la cavité utérine était vide à l'hystérographie. Mais le fait qu'il n'y avait pas eu expulsion d'embryon et que le kyste n'avait pas été signalé au départ, a conduit à penser qu'il s'agissait peut-être d'un kyste folliculo-lutéinique développé après une môle partielle (Mr. ROBEY).

On a demandé en conséquence un dosage urinaire d'hormone chorionique à 100 U.L. qui s'est avéré positif. La malade ayant signé sa sortie présentait 15 jours plus tard un utérus augmenté de volume, un kyste gauche qui était

du volume d'un pamplemousse et un kyste droit du volume d'une orange. Le kyste gauche avait grossi, le kyste droit était apparu dans l'intervalle des deux examens. La positivité de la réaction urinaire était la preuve d'une rétention trophoblastique active et localisée en dehors de la cavité utérine puisque celle-ci était vide à l'hystérogaphie. L'intensité et la rapidité du processus kystique n'a pas manqué d'impressionner et a été interprété comme le reflet d'une activité importante d'éléments trophoblastiques intramuraux. Malgré l'incertitude où l'on se trouvait en raison de l'absence d'avortement molaire contrôlé, M. ROBEY a décidé l'intervention dans la crainte légitime d'avoir affaire à un chorio-épithéliome rapidement évolutif.

Au point de vue anatomo-pathologique, il n'y a pas eu de curetage biopsique. La pièce opératoire était représentée par deux très volumineux kystes folliculo-lutéiniques, l'un de la taille d'un pamplemousse et l'autre de la taille d'une orange et par un utérus très volumineux. L'examen de l'utérus a permis d'affirmer qu'il s'agissait d'une môle disséquante caractéristique et non d'un chorio-carcinome. L'infiltration du myomètre était très importante.

Au point de vue thérapeutique, on n'a pas pratiqué de curetage puisque la cavité utérine était vide et qu'il existait deux volumineuses tumeurs latéro-utérines. Le volume de ces tumeurs, leur développement rapide, ont été interprétés comme le reflet d'un processus très évolutif. On a opté d'emblée pour l'hystérectomie avec annexectomie et l'exérèse d'une large collerette vaginale. L'hormone chorionique a disparu des urines aussitôt après l'intervention et aucune chimiothérapie complémentaire n'a donc été pratiquée. On s'est limité à une surveillance clinique et biologique ultérieure.

Au point de vue immunologique, une recherche d'histo-compatibilité a été faite au Centre de Transfusion Sanguine suivant l'idée directrice que la môle devait se comporter comme une greffe de tissu étranger. Le résultat a été négatif. Mais cette recherche était intéressante en raison de la rareté des observations où elle a été réalisée.

On remarquera donc que tout antécédant caractéristique manquait, qu'on ne pouvait demander de renseignements au curetage et que c'est après une exploration chirurgicale justifiée que le diagnostic de môle disséquante a été établi par l'anatomo-pathologiste.

C O N C L U S I O N

1 - La maladie trophoblastique comprend trois entités dont la malignité est croissante et dont l'origine placentaire est commune : la môle hydatiforme, la môle invasive et le chorio-carcinome.

2 - A l'occasion de deux observations de môle invasive recueillies à la maternité de l'Hôpital Boucicaut, nous avons résumé les faits récents relatifs à ce syndrome, notamment dans le domaine ultrastructural, histo-chimique et immunologique.

3 - L'étude proprement dite de ces deux observations nous a permis d'illustrer les difficultés variables que l'on rencontre suivant les cas puisque l'une est conforme au schéma évolutif habituel alors que l'autre est particulièrement atypique.

4 - De toute façon les signes cliniques ne permettent pas de faire le diagnostic de môle invasive mais un élément de présomption très important consiste dans la persistance de l'hormone chorionique dans les urines après le curetage biopsique ; il doit être interprété comme le reflet de formations trophoblastiques évolutives incluses dans le myomètre et les annexes.

5 - Le diagnostic exact de môle invasive est établi le plus souvent par l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire et non par l'examen des débris de curetage.

6 - L'étude des antigènes d'histo-compatibilité du couple et la recherche d'anticorps sériques chez la malade dans la deuxième observation ont été réalisées ; la recherche de ces derniers a été négative.

7 - L'association de la chirurgie et de la chimiothérapie semble ouvrir des perspectives intéressantes : elle permettra sans nul doute d'améliorer le pronostic toujours réservé de la maladie trophoblastique.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur J. DE BRUX

Professeur H. JEROME

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

ACOSTA-SISON H. -

Chorio-adénome destructeur.

Am. J. Obst. Gyn., juil. 1960. 80, n° 1. 176-179. (Bibliogr.).

ALLISON R.M. -

Le dosage de gonadotrophines chorioniques dans le tissu placentaire et dans l'urine utilisé comme méthode de diagnostic précoce de la môle envahissante et du chorio-carcinome.

J. Obst. Gyn. Brit. Comm. juin 1961. 68, n° 3, 459-466.

AMIEL J. -

Traitement et guérison du chorio-carcinome placentaire. Progrès en obstétrique de J. Varangot.

Ed. Flammarion p. 487-508. 1970.

AMIEL J.L. et LEOVICI S. -

Chorio-carcinome et l'antigène H.L.A. 2 -

Rev. europ. études cliniques et bio. 1970 - XV - 191 - 192.

AUGER C. -

Etude histopathologique de 11 cas.

Semaine des Hôpitaux de Paris (archiv. Ana. path.) 1955 - 31. A 163-A 167.

BODDAERT J. -

Contribution à l'anatomie pathologique des chorio-adénomes et des chorio-carcinomes.

Bruxelles méd., 19 mai 1957. 37. n° 20. 776-786. (Bibliogr.).

BRET A.J. et GREPINET J. -

Maladies du Chorion.

Encyclo. Medico. chirurg. fasc. 5.070. C. 10. 1967. Obstétrique.

BRET A.J. et GREPINET J. -

Chorio-épithéliome utérin ;

La Revue du praticien - 21 mars 1967. 1.196-1.212 - Tome XVII N° 9.

BRUCKMANN. -

Môle vésiculaire disséquante.

Zbl. Gyn. 1952 ; 74. n° 52. 2.042-2.043.

BUR G.E., HERTIG A.T. et COLL. -

Aspects histochimiques de la môle hydatiforme et du chorio-carcinome.

Obst. Gyn. 19-156-182. 1962.

BURRUS J.H. et MOHR J.E. -

Chorio-adenoma destruens (croissances trophoblastiques.).

Am. J. Obst. Gyn., 15 juin 1962. 83. n° 12. 1.642-1.643.

CHEVESSIER G. -

Contribution à la môle disséquante (Môla hydatidosa destruens).

Thèse Paris, 1942. n° 304. 72 pages.

CHIEN-THIEN-HSU, LIOU-CHEN HUANG et TING-YAO CHEN. -

Les métastases de la môle hydatiforme et du chorio-adénome destruens.

Am. J. Obst. Gyn., 1er déc. 1962. 84. n° 11. 1.412-1.424. (Bibliogr.).

CORDIER R. et SNOECK J. -

Môle disséquante ou chorio-épithéliome.

Bruxelles méd., 28 mai 1950. 30. n° 22. 1.161-1.170.

CRAMER H. -

Anatomie pathologique et aspect clinique de la môle hydatiforme dite destructive.

Geburtsh u. Frauenh., janv. 1951. II. n° 1. 65-75.

DAUSSET J., COLOMBANI J. et Coll. -

Les Sub-Loci du système H.L.A.

La Presse médicale 10 mai 1969. 77 n° 23. (Bibliogr.).

DAUSSET J., COLOMBANI J. -

L'histocompatibilité humaine.

Path. Biol. 1969. Vol. 17. n° 5-6 p. 281-299. (Bibliogr.).

DE BRUX J. -

Histopathologie gynécologique.

La maladie trophoblastique p. 212-221. - 1971 Masson Ed.

DE BRUX J. et ANCLA M. -

Am. J. - Obst. Gyn. 89 - 661 - 1964.

DINH-VAN-TUNG et CAO-XUAN-AN. -

Traitement complémentaire du chorio-épithéliome et de la môle invasive par le méthotrexate.

Gynec. Obst. - juin-août 1964. 63. n° 3. 387-396. (Bibliogr.).

DRIEU M.A.J. -

Môles hydatiformes, chorio-épithéliomes utérins ; réflexions sur une môle disséquante.

Thèse Paris 1957.

DUBOIS J. -

Un nouveau cas de "placenta destruens".

Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., av.-mai 1965. 17. n° 2, 185-186.

EWING J. -

Surg. Gyn. Obst., 1910. 10. 366.

EWING J. -

Neoplastic diseases p. 546-562.

Ed. W.B. Saunders 1919.

FERNANDEZ M. -

Hémorragie intra-péritonéale provoquée par un chorio-adénome destructeur.

Rev. Gyn. Obst., fév. 1960. 54. n° 2. 145-148. (Bibliogr.). (Résumé franç.).

FERNANDEZ H., KELMER M. et MARQUES C. -

Chorio-adénome destructeur : diagnostic différentiel.

An. brasil. Gyn., janv. 1956. 41. n° 1, 1-14. (Bibliogr.) (Résumé franç.).

GABRIEL H., THOULOJ M. et MAGNIN P. -

Adénome destruens et anti-métaboliques (chorio-épithéliomes).

Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., av. mai 1963. 15. n° 2, 185-187. (Bibliogr.).

GAUM A. -

Môle hydatiforme envahissante.

Canad. Med. Ass. J., janv. 1952. 66. n° 1. 42-44.

HARTMANN J., LOUYOY J. et LANDES P. -

A propos d'une môle disséquante.

Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., juin-août 1966. 18. n° 3. 303-309.

HENNESSY J. -

Môle hydatiforme envahissante.

Am. J. Obst. Gyn., av. 1949. 57. n° 4. 779-783; (Bibliogr.).

HERTIG A.T. et SHELDON M.H. -

Am. J. Obst. Gyn., 1947. 53.

HERTIG A. et MANZELL H. -

Hydatiforme mole and Chorio-carcinome in Tumors of the female sex organs. Part. I - Armed forces institute of Pathologie.
Section IX-Fascicule 33-1956.

HERTIG A.T. -

Le Trophoblaste humain, 1968.

Edit. Charles C. Thomas U.S.A.

HERTZ R., ROSS G.T., LIPSETT M.B. -

Chimiothérapie chez la femme porteuse de maladie trophoblastique non métastatique.

Amer. J. Obst. Gyn. 86. 808-814. 1963.

HERTZ R., LEWIS J. Jr. and Coll. -

Cinq ans d'expérience de chimiothérapie du chorio-carcinome métastatique.

Amer. J. Obst. Gyn. 82. 631-640. 1961.

HODGKINSON C.P. -

Chorio-adénome destructeur.

Am. J. Obst. Gyn., déc. 1951. 62. n° 6. 1.353-1.356.

HOUEL J.E. et Coll. -

Môle térébrante.

Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., Sept. Oct. 1962. 14. n° 4. 505.

IVASKOVA E., JAKOUBKOVA J. et Coll. -

Les antigènes HL. A et le chorio-carcinome.

Folia Biologica - Praha) 14. 398-401. 1968.

JAHAN H. -

A propos d'une môle disséquante.

Gyn. Obst., 1952. 4. n° 1. 175.

JAHAN J. -

Môle disséquante.

Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. 1955. 7. n° 5. 613-616.

JARROUSSE J., KERNEIS J.P. et GORDEEFF A. -

A propos de la distinction histologique entre chorio-épithéliome et chorio-adénome.

Bull. féd. Soc. Gyn. Obst., nov. déc. 1958. 10. n° 5. 567.

JIRASEK J.E. et VOJTA M. -

Type de distribution histo-chimique de la déshydrogénase lactique et des substances P.A.S., positives dans la môle hydatiforme, le chorio-adénome destruens et chorio-carcinome.

Am. J. Obst. Gyn., 15 juin 1965. 92. n° 4. 506-509. (Bibliogr.).

JOHN L., LEWIS M.D. et Coll. -

Etudes hormonales, immunologiques et chimiothérapiques d'un chorio-carcinome humain transplanté.

Am. J. of Obst. Gyn., Vol. 104. n° 4. p. 472-478. juin 15. 1969.

KERN W.H. et HENRIKSEN E. -

Chorio-adénome destructeur dans un utérus double bicorné.

Am. J. Obst. Gyn. sept. 1960. 80. n° 3. 532-535. (Bibliogr.).

KIRBY D.R.S., BILLINGTON W.D. et Coll. -

Nature 204-548. 1964.

KISSMEYER-NIELSEN F. et THORSBY E. -

Les antigènes de transplantation humaine et le chorio-carcinome ; Transplantation. Review, volume 4. 1970. (Stockholm).

KOLLER T. et TSCHUMI R. -

Cas de môle hydatiforme destructive.

Med. Welt. 30 juin 1951. 20. n° 25-26. 834-836.

KRIMENAU R. et FANGHANEL M. -

Présence simultanée de môle hydatiforme destructrice et de cancer du col.

Zbl. Gyn., 16 av. 1960. 82. n° 16. 587-595. (Bibliogr.).

KUPERSTEIN D. et MACKLES A. -

Môle hydatiforme perforante.

Am. J. Obst. Gyn., oct. 1954. 68. n° 4. 1.136-1.142. (Bibliogr.).

LEGRAND L. -

Contribution à l'étude immunogénétique des allo-antigènes humains leucoplaquettaires.

Mémoire - Paris 1970, Conservatoire Nat. des Arts et Métiers.

LUMSDEN J.W.F. et TOW S.H. -

Deux cas contradictoires de chorio-adénome invasif.

J. Obst. Gyn. Brit. Common., av. 1961. 68. n° 2. 225-228. (Bibliogr.)

MAJSKY A., JAKOUSKOVA J. et Coll. -

Etudes immunologiques chez les chorio-carcinomes.

I. Présence des anticorps plaquettaires. -

Néoplasma 14. 4. 1967. p. 359-368.

MARKKU SEPPALA et MATTI TOLONEN. -

Histocompatibilité et placentation humaine.

Nature. - vol. 225 - n° 5.236. p. 950-951, mars 7. 1970.

MATHE G., DAUSSET J. et Coll. -

Etudes immunologiques chez des malades atteintes de chorio-carcinome placentaire.

Journal of the National Cancer Institute., août 1964. vol. 33, n° 2. p. 193 à 208. (Bibliogr.).

MERGER R. -

Contribution à l'étude du chorio-épithéliome malin.

Thèse - Paris 1932.

MORRA C., CARAZZONE P.F. et AIMONE V. -

Môle invasive.

Parminerva med. oct. 1964. 6. n° 10. 360-362.

NIESERT W. -

Môle vésiculaire "destructrice" avec perforation spontanée de l'utérus.

Zbl. Gyn. 30 juil. 1960. n° 31. 1.178-1.183. (Bibliogr.).

NOTTER A. et FOURNIE G. -

Môle térébrante avec volumineux ovaires polykystiques ayant imposé l'hystérectomie deux mois après l'avortement molaire (étude clinique, biologique et histologique).

Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., nov. déc. 1957. 9. n° 5. 590.

NOVAK E., KOFF A. -

Am. J. Obst. Gyn. 1930. 20. 153.

NOVAK E. et SEAH C.S. -

Lésions bénignes du trophoblaste.

Year book of obst. and Gyn. - 1955-1956 Series et Am. J.J. Obst. Gyn.
68. - 376-390. juillet 1954.

NOVAK E. et SEAH C.S. -

Chorio-carcinome de l'utérus.

Year book of obst. and Gyn. 1954-1955. series p. 93. et Am. J.
Obst. Gyn. 67. 933-961. mai 1954.

PAPIERNICK-BERKAUER E. -

Les relations immunitaires entre la mère et le fœtus.

Revue franç. des études clin. et bio. 1966-XI, p. 239-247.

PAPIERNICK-BERKAUER E. -

Contribution à l'étude de la défense immunitaire de l'organisme
contre les tumeurs du trophoblaste.

Thèse Paris. n° 680. 1966. (Bibliogr.).

PEETERS F. -

Môle disséquante et chorio-épithéliome. 2 cas particuliers.

Bruxelles méd., 14 juil. 1957. 37. n° 29. 1.079-1.081.

RICHI C., QUENUM C. et CORREA P. -

Môles disséquant et chorio-épithéliome. Réflexions à propos de
6 observations recueillies en milieu africain.

B.M. Fac. Nat. Méd. Pharm. Dakar. 1961. 9. 189-197. 13 fig. (bibl.).

ROBERT B. et Coll. -

Chorio-adénome destruens.

Am. J. Obst. Gyn. mars 1961. 3. 546-559.

ROSS G.T. et GOLDSTEIN D.P. et Coll. -

Utilisation séquentielle du méthotrexate et de l'actinomycine D.
dans le traitement du chorio-carcinome métastatique et de la maladie
trophoblastique.

Am. J. Obst. Gyn. 93. 223-229/ 1965.

RUBIN N.W. -

Chorio-adénome destruens : perforation, résection et grossesse.

Am. J. Obst. Gyn. 15 juin 1964. 89. n° 4. 536-538.

RUTHERFORD A.M., O'BRIEN J.T., WATSON M.H. et WESTON W.J. -

Chorio-adénome destructeur. C.R. d'un cas étudié par l'aortographie.
J. Obst. Gyn. Brit. Emp. juin 1960. 67. n° 3. 480-484. 10 fig.
(Bibliogr.).

SPADEMAN L.C. et TUTTLE W.M. -

Chorio-adénome destruens.

Am. J. Obst. Gyn., 15 fév. 1964. 88. n° 4. 549-550.

STOCKLI A. -

Môle vésiculaire destructrice avec invasion de la vessie et de l'uretère droit.

Schweiz. med. Wschr., 6 déc. 1958. n° 49. 1.243-1.245 - Bibliogr.

SUNG HUNG-CHAO, WU PAO-CHEN et HO TS'UI'HUA. -

Traitement du chorio-carcinome et du chorio-adénome destruens par la 6-mercaptopurine et la chirurgie.

Rapport de 93 cas. Chinese Med. J., janv. 1963. 82. n° 1. 24-38. (Bibliogr.).

TAYLOR E.S., et DROEGEMMUELLER W. -

Chorio-carcinome, chorio-adénome destruens et endométrite syncy-
ciale.

Am. J. Obst. Gyn., 1er av. 1962. 83. n° 7. 958-968. 13 fig. (Bibliogr.).

TOULOUSE R., TOUSSAINT Cl. et BELVEOCH P. -

Chorio-adénome.

Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. juin-août 1963. 15. n° 3. 465-467.

TOULOUSE R. et TOUSSAINT C. -

A propos d'un cas de chorio-adénome.

Rev. franç. Gyn. Obst., av. 1964. 59. n° 4. 235-247. (Bibliogr.).

TOW W.S.H. -

Classification des tumeurs malignes du chorio n.

J. Obst. Gyn. Brit. Common., 1966. 73. 1.000.

VOISIN G.A. -

Greffes tumorales et facilitation immunologique.

Rev. Franç. des études Clin. et Bio. 1963. 8. 927.

WILSON R.B. HUNTER et Coll. -

Chorio-adénoma destruens.

Am. J. Obst. Gyn. 1961. 81. 3. 546.

WYNN R.M. et HARRIS J.A. -

Ultra-structure de trophoblaste et de l'endomètre dans la môle hydatiforme envahissante. (chorio-adénome destruens).

Am. J. Obst. Gyn., 15 déc. 1967. 99. n° 8. 1.125-1.135.

